

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

DIALOG(R) File 351:Derwent CPI
(c)-2002 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011863478 **Image available**
WPI Acc No: 1998-280388/*199825*
XRAM Acc No: C98-086880

New sesquiterpene(s) extracted from e.g. Mollusca and Nudibranchia - are
useful as antifouling agents

Patent Assignee: KAGAKU GIJUTSU SHINKO JIGYODAN (KAGA-N)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 10095754	A	19980414	JP 96251560	A	19960924	199825 B
JP 2935668	B2	19990816	JP 96251560	A	19960924	199938

Priority Applications (No Type Date): JP 96251560 A 19960924

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 10095754	A		4	C07C-217/52	
JP 2935668	B2		4	C07C-291/10	Previous Publ. patent JP 10095754

Abstract (Basic): JP 10095754 A

Sesquiterpenes of formula (I), isolated from Mollusca and
Nudibranchia, are new: R1 = isocyano, formamide, isothiocyante or NH₂;
and R2 = H or acyl.

USE - (I) are useful for antifouling agents.

ADVANTAGES - (I) effectively inhibit adhesion and metamorphosis of
aquatic harmful periphytons.

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; EXTRACT; MOLLUSC; USEFUL; ANTIFOULING; AGENT

Derwent Class: C03; E15

International Patent Class (Main): C07C-217/52; C07C-291/10

International Patent Class (Additional): A01N-035/10; C07C-219/24;

C07C-331/26; C09K-003/00

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): C10-A14; C10-A15; C10-B04B; C10-D01; C14-B15;

E10-A14A; E10-B02B; E10-B03B; E10-D03C

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-95754

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月14日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

F I

C 0 7 C 217/52

C 0 7 C 217/52

219/24

219/24

291/10

291/10

331/26

331/26

C 0 9 K 3/00

1 1 2

C 0 9 K 3/00

1 1 2 Z

審査請求 有

請求項の数 3 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号

特願平8-251560

(22) 出願日

平成8年(1996) 9月24日

(71) 出願人 398020800

科学技術振興事業団

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(72) 発明者 沖野 龍文

栃木県宇都宮市江曾島町1262-3 コーポ

サンフレッチェ201

(72) 発明者 吉村 えり奈

千葉県柏市豊四季684番14号

(72) 発明者 伏谷 伸宏

東京都杉並区松庵3-14-11

(72) 発明者 廣田 洋

千葉県市川市市川南3-14-16-815

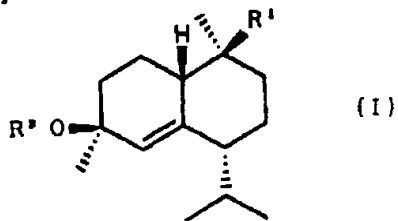
(74) 代理人 弁理士 平木 祐輔

(54) 【発明の名称】 新規セスキテルペン並びにその製造法及び用途

(57) 【要約】

【解決手段】 次式 (I) :

【化1】



(式中、R¹ はイソシアノ基、ホルムアミド基、イソチオシアナト基又はアミノ基を表し、R² は水素原子又はアシル基を表す。) で示される化合物及びその製造法、並びに該化合物を有効成分とする防汚剤。

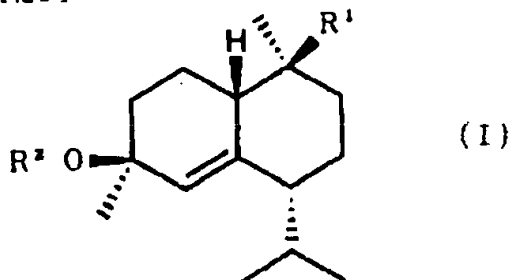
【効果】 タテジマフジツボ等の水中有害付着生物の付着・変態を阻害する活性を有し、防汚剤として有用なセスキテルペンが提供される。

1

【特許請求の範囲】

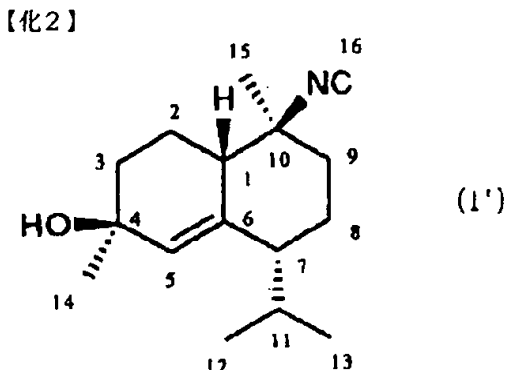
【請求項1】 次式(Ⅰ)：

【化1】



(式中、R¹ はイソシアノ基、ホルムアミド基、イソチオシアナト基又はアミノ基を表し、R² は水素原子又はアシル基を表す。) で示される化合物。

【請求項2】 軟体動物ウミウシより抽出・精製することを特徴とする次式(Ⅰ')：



で示される化合物の製造法。

【請求項3】 請求項1記載の化合物を有効成分として含有する防汚剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規セスキテルペン及びその製造法、並びに該化合物の防汚剤としての用途に関する。

【0002】

【従来の技術】従来より、フジツボをはじめとする付着生物による海洋構造物、船舶、魚網等の生物汚損は、船舶や水産業等に多大な被害を与えている。そのため、これらの生物付着に対する防汚剤としてビス(トリ-n-ブチルスズ)オキシド(TBTO)等の有機スズ化合物がこれまで用いられてきたが、その毒性による環境汚染のために使用が極端に制限されている。そのため、これらに代わる防汚剤の開発は急務となっている。海洋生物の中には自らが産生する化学物質により他の生物の付着を阻害しているものが存在する。これらの生物由来の化合物を用いることにより、よりクリーンで強力な防汚剤が開発できるものと考えられている。また、応用面ばか

2

りではなく海洋生物の生態系を解明するための基礎的な研究にも繋がる。

【0003】更に、前記の機能に加えて、抗腫瘍活性、各種酵素阻害活性等の生物活性を有する化合物は、医薬品及び研究用試薬の開発のためのリード化合物として供されている。従って、海洋生物から得られる生物活性物質に関する研究は、防汚剤としてばかりではなく、幅広い分野における海洋生物資源の有効利用の観点においても注目されている。このような状況において、本発明者らは、海洋生物の幼生の付着・変態機構について研究を進めてきた。この領域は、遊泳している幼生が固着生活をする成体へと変態する過程を制御している化学物質、あるいは、変態に伴う各種器官の変化等、依然として未解決の領域が多数残されている。海洋生物の幼生の付着・変態する過程を阻害する活性物質については、いくつかの報告例はあるが、まだ十分に把握されていないのが現状である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、前述した状況に鑑みて、タテジマフジツボの幼生の付着・変態を阻害する活性物質の検索を海洋生物を対象に行ったところ、軟体動物のウミウシから付着・変態阻害物質を単離し、構造を決定することに成功し、本発明を完成するに至った。

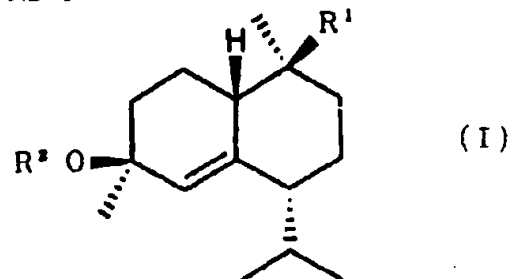
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、以下の発明を包含する。

(1) 次式(Ⅰ)：

【0006】

30 【化3】

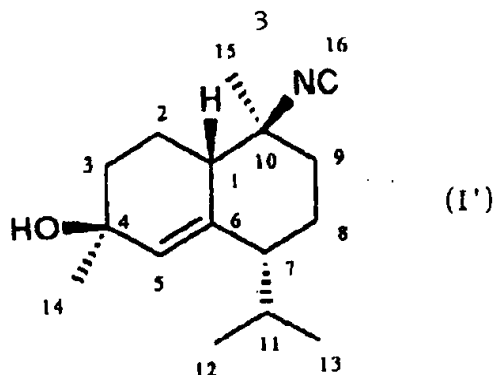


【0007】(式中、R¹ はイソシアノ基、ホルムアミド基、イソチオシアナト基又はアミノ基を表し、R² は水素原子又はアシル基を表す。) で示される化合物。

【0008】(2) 軟体動物ウミウシより抽出・精製することを特徴とする次式(Ⅰ')：

【0009】

【化4】



【0010】で示される化合物の製造法。

(3) 前記(1)に記載の化合物を有効成分として含有する防汚剤。

前記式(I)で示される本発明の化合物のうち、 R^1 がイソシアノ基で、 R^2 が水素原子である化合物、即ち前記式(I')で示される化合物は、軟体動物ウミウシより抽出・精製することにより得ることができる。

【0011】ここで用いる原料動物としては、軟体動物ウミウシに属するもの、例えば、Phyllidia 属に属するコイボウミウシ(*P. pustulosa*)、キイロイボウミウシ(*P. ocelata*)、タテヒダイボウミウシ(*P. varicosa*)、*P. pulitzeri*、*P. bourguini*等、Cadlina 属に属する *C. luteomarginata*等が挙げられる。抽出溶媒としては、一般には有機溶媒、好ましくはメタノール、エタノール、アセトン、ジクロロメタン等の非含水溶媒が挙げられる。得られた抽出液は濃縮後、好ましくは、水とジクロロメタン等の非極性溶媒で分配して得られる有機相を濃縮後、精製することにより目的とするセスキテルペンを効率よく得ることができる。

【0012】精製は、シリカゲルクロマトグラフィー、逆相シリカゲルクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等を適宜組み合わせることにより行うことができる。また、前記式(I)において R^1 で表されるイソシアノ基は、酢酸で室温下で加水分解することによりホルムアミド基に、これを更に6規定塩酸で加水分解又は水素化ホウ素ナトリウムで還元することによりアミノ基に変換することができる。また、前記イソシアノ基は、過剰のイオウで加熱処理することによりイソチオシアナト基に変換することができる。

【0013】また、前記式(I)において R^2 が水素原子である化合物は常法によりエステル化又はアシル化することにより、 R^2 がアシル基である化合物に変換することができる。ここで、アシル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、メチルブテノイル基等の炭素数1~5の脂肪族アシル基；ベンゾイル基、モノ又はジヒドロキシベンゾイル基等の芳香族アシル基が挙げられる。以上のようにして得られる前記セスキテルペンは、タテジマフジツボ等の水中有害付着生物の付着・変態を阻害する活性を有し、防汚剤として有用である。

【0014】

【発明の実施の形態】本発明の好ましい実施形態の一例を以下に示す。前記式(I)で示される本発明の化合物のうち、 R^1 がイソシアノ基で、 R^2 が水素原子である化合物、即ち前記式(I')で示される化合物は、軟体動物ウミウシをエタノール等の非含水溶媒で抽出後、得られた抽出液を濃縮し、水とジクロロメタン等の非極性溶媒で分配して得られる有機相を濃縮後、各種クロマトグラフィーを適宜組み合わせて精製することによって得ることができる。更に、常法により他の誘導体に変換することもできる。前記セスキテルペンを防汚剤として使用する場合、該化合物は単独で使用してもよいし、他の防汚剤と混合して使用することもできる。

【0015】本発明の防汚剤は、塗料、溶液、乳剤等の形に調製して使用される。これらの調製は通常行われる一般的な処方を採用して実施できる。例えば、塗料として使用する場合は、前記セスキテルペンを塗料調製剤に配合して防汚塗料を調製し、これを船底、水中構築物、冷却用取水路等に塗布することができる。この際使用される塗膜形成剤としては、例えば油ワニス、合成樹脂、人造ゴム等が挙げられる。防汚塗料には所望に応じ更に溶剤、体質顔料等を加えることができる。この場合、前記セスキテルペンは塗料の重量に基づき0.1~50%、好ましくは1~30%の割合で配合される。

【0016】本発明の防汚剤を溶液として使用する場合は、例えば、前記セスキテルペンを塗膜形成剤に配合し、溶媒に溶解した溶液とし、これを水中生物の付着繁殖を防止する目的で養殖漁網、定置漁網等に塗布することができる。塗膜形成剤としては、例えば天然樹脂、合成樹脂、人造ゴム等が使用され、溶媒としてはトルエン、キシレン、クメン、酢酸エチル、メチルイソブチルケトン、メタノール等が使用される。この溶液には必要に応じ、可塑剤等の添加剤を加えることができる。溶液として使用する場合、前記セスキテルペンは溶液の重量に基づき0.1~100%、好ましくは0.1~30%の割合で配合される。

【0017】乳剤として使用する場合は、溶媒中に前記セスキテルペンを溶解し、更に界面活性剤を添加して常法により乳剤を調製する。界面活性剤としては、普通一般のものが用いられる。乳剤として用いる場合、前記セスキテルペンは乳剤の重量に基づき0.1~80%、好ましくは0.1~30%の割合で配合される。また、本発明の防汚剤は、養殖漁網、定置網等水中使用物素材の高分子樹脂に練り込んで使用することもできる。

【0018】

【実施例】以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲は、かかる実施例に限定されるものではない。

【0019】(実施例1)

(1) 単離操作

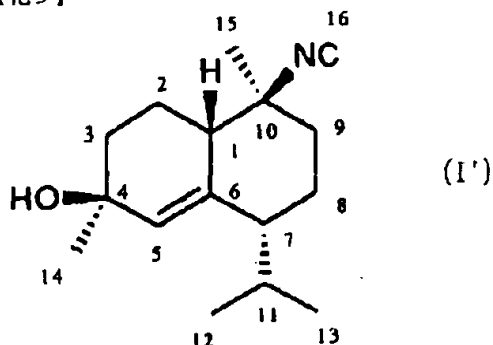
紀伊半島勝浦で採集したコイボウミウシ (*P. pustulosa*) 1個体を採取後すぐにエタノールに浸漬した。浸漬液をろ過後、減圧乾固し、水とジクロロメタンを各40 mlずつ加え、2相分配する操作を3回繰り返した。ジクロロメタン相を合一、減圧乾固したものをヘキサンに溶解して Wako gel C-300 (シリカゲル) を充填したカラム (1.5 × 5 cm) に添加し、ヘキサン 100%、ヘキサン: エーテル (99:1)、ヘキサン: エーテル (98:2)、ヘキサン: エーテル (95:5)、ヘキサン: エーテル (9:1)、ヘキサン: エーテル (8:2)、ヘキサン: エーテル (6:4) で順次溶出した。その結果、ヘキサン: エーテル (95:5) 画分に着生阻害活性が認められた。得られたヘキサン: エーテル (95:5) 画分を再度 Wako gel C-300 (シリカゲル) を充填したカラム (1.5 × 5 cm) に添加し、ヘキサン: エーテル (96:4)、ヘキサン: エーテル (95:5)、ヘキサン: エーテル (93:7)、ヘキサン: エーテル (9:1)、ヘキサン: エーテル (8:2)、ヘキサン: エーテル (1:1) で順次溶出した。ここで活性の認められたヘキサン: エーテル (9:1) 画分より、高速液体クロマトグラフィー (Senshupak silica 1251-N、4.6 × 250 mm、溶媒ヘキサン: 酢酸エチル (9:1)、流速 1.0 ml/min、検出 UV 254 nm) によって保持時間19~26分の活性画分を得た。この活性画分を更に高速液体クロマトグラフィー (Senshupak silica 1251-N、4.6 × 250 mm、溶媒ヘキサン: エーテル (3:1)、流速 1.0 ml/min、検出 UV 220 nm、RI) によって付着阻害物質 (保持時間12分) を 0.8 mg 得た。

【0020】(2) 付着阻害物質の構造決定

(1) で得られた付着阻害物質の構造は、1次元及び2次元 NMRスペクトル、マススペクトル並びに IR スペクトルの解析により次式 (I') と決定された。

【0021】

【化5】



【0022】当該付着阻害物質の物理化学定数は以下の通りである。

分子式 $C_{16}H_{25}NO$

$[\alpha]_D^{20} = +88.8^\circ$ ($c=0.025$, $CHCl_3$)

高分解能 EIMS 247.1943 (M^+ , $\Delta +0.7$ mmu)

IR (neat) 3320, 2122 cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$) 2.34 (H-1), 1.24, 1.75 (H-2), 1.59, 1.92 (H-3), 5.52 (H-5), 1.79 (H-7), 1.11, 1.71 (H-8), 1.95, 2.08 (H-9), 2.10 (H-11), 0.83 (H-12), 0.96 (H-13), 1.31 (H-14), 1.24 (H-15) ppm

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 45.8 (C-1), 20.2 (C-2), 29.8 (C-3), 80.4 (C-4), 125.3 (C-5), 140.7 (C-6), 47.7 (C-7), 21.8 (C-8), 41.3 (C-9), 61.8 (C-10), 26.5 (C-11), 17.4 (C-12), 22.0 (C-13), 24.2 (C-14), 21.5 (C-15), 153.3 (C-16) ppm

【0023】(3) 付着阻害物質の活性

当該付着阻害物質は、0.17 $\mu g/ml$ の濃度でタテジマフジツボのキブリス幼生の付着を50%阻害した。10 $\mu g/ml$ の濃度でも、同幼生の死亡率は5%以下であった。

【0024】

【発明の効果】本発明によりタテジマフジツボ等の水中有害付着生物の付着・変態を阻害する活性を有し、防汚剤として有用なセスキテルペンが提供される。